Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Berücksichtigung der Grundlage

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Georg Kohler
aus Sulz/Neckar

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0072

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung von Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Berücksichtigung der Grundlage

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans Georg Kohler
aus Sulz/Neckar

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Tronnier
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Herrn Professor Dr. W. Schneider, dem Direkter der Universitäts-Hautklinik Tübingen, danke ich für die mir eingeräumte Möglichkeit, in seinem Hause diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Die Überlassung des Themas verdanke ich Herrn Professor Dr. H. Tronnier. Besonderen Dank habe ich ihm dafür auszusprechen, daß er während der Durchführung der Arbeit laufend förderndes Interesse für die Ergebnisse gezeigt und bei auftretenden Schwierigkeiten jederzeit wegweisende Ratschläge erteilt hat.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	3
III.	Methodik - Versuchsverlauf	4
IV.	Auswertung der Ergebnisse	10
V.	Zusammenfassung - Diskussion	19
VI.	Literaturverzeichnis	20

I. EINLEITUNG

Innerhalb der recht kurzen Zeit seit ihrer Entwicklung haben die Corticosteroide große Bedeutung für die externe Therapie von Hautkrankheiten erlangt. Allerdings haben sie die zum Teil sehr hoch gespannten Erwartungen nicht ganz erfüllt. W. SCHNEIDER (1) schreibt, daß die lokale Medikation an der Haut eine morbostatische, d.h. dampfende Wirkung zeige. Damit sei aber bereits ausgesagt, daß bei plötzlichem Wegfall dieser dämpfenden Wirkung das Krankheitsgeschehen seinen Fortgang nehmen kann. Entscheidend für den Erfolg einer lokalen Cortisontherapie ist die Kenntnis der jeweiligen Indikationsstellung (2). Die Behandlung eines Kontaktekzems oder auch eines endogenen Ekzems mit Corticoiden ist nur in der akuten und exsudativen Phase des gesamten Krankheitsverlaufes sinnvoll. Sie bedeutet den zeitraffenden Vorreiter der konventionellen Ekzemtherapie. Diese Mittel sollen nur solange lokal angewandt werden, als ein pathologischer Befund, d.h. eine pathologisch veranderte Haut, fur ihre Wirkung vorhanden ist (3).

Da die Corticosteroide auch bei lokaler Applikation die bakterielle Aktivität begünstigen, wurden Kombinationspräparate mit antibiotischen und antimykotischen Zusätzen geschaffen. Der ursprüngliche Gedanke war, die während einer Cortisonbehandlung möglicherweise auftretenden Zweitinfektionen zu verhindern. Neuerdings glaubt man, daß die Gefahr der zusätzlichen bakteriellen Entzündung früher überschätzt worden ist, so daß jetzt in vermehrtem Maße antibioticafreie Präparate zur Verwendung gelangen. So wird z.B. ein bakterielles Unterschenkelekzem mit reinem Corticoidpräparat behandelt, falls Verdacht auf Kontaktekzem besteht.

Unter Beachtung der verschiedenen Grundlagenzubereitungen, wie Salbe, Creme, Lotio oder Spray, mit denen die Wirkstoffe kombiniert werden, ist eine noch gezieltere Therapie möglich. W. WAGNER (4) berichtet von einem therapeutischen Mißerfolg mit Hydrocortison bei einem seborrhoischen und einem vulgären Ekzem. Nach Feststellung einer Fettempfindlichkeit dieser Patienten brachte er dieselben Wirkstoffe nur auf veranderter, nämlich fettarmer Grundlage, zur Verwendung und erzielte rasch Erscheinungsfreiheit. Diese Fettempfindlichkeit hat den dämpfenden Effekt der Corticoide kompensiert, in Fällen der Exacerbation unter der Behandlung sogar überkompensiert. Im all-

gemeinen eignet sich eine Ö/W-Emulsion, also eine Creme, für eine akute Dermatitis, Salben für Folienverbände und endogene Ekzeme, Sprays oder alkoholische Lösungen für dyshydrosiforme Handekzeme (3). Neben einer rein entzündungshemmenden Wirkung einer fettfreien Hydrocortisonsalbe wird auch ein juckreizstillender Effekt, der für den Therapieerfolg wichtig ist, beobachtet(5). Auf den Einfluß der verschiedenen Grundlagen auf die vasokonstriktorische und entzündungshemmende Wirkung eines Corticoids soll in dieser Arbeit besonderer Wert gelegt werden.

Dieser vielseitige und hohe therapeutische Effekt sinnvoll angewandter lokaler Corticoide hat zu einer sprunghaften Vermehrung der auf dem Markt erschienenen Präparate geführt. Angesichts der Vielzahl ist es für Arzt und Industrie schwierig, sich einen Überblick über das Angebot zu verschaffen. Um neu entwickelte Präparate in ihrer Wirkungsweise testen und in Vergleich zu schon vorhandenen Mitteln setzen zu können, scheint es sinnvoll, nach einer objektiven Meßmethode des therapeutischen Effektes der lokalen Corticosteroidpräparate zu suchen.

Bisher wurden mehrere Methoden entwickelt, von denen allerdings keine in vollem Maße befriedigen konnte. Der klinische Rechts-Linksvergleich (6, 7, 8, 9, 10) ist insofern problematisch, als in ca. 80% aller richtigen Indikationen alle Corticoide etwa gleich gut wirken und ferner ein kleiner Prozentsatz für die Untersuchung wegen innerlicher Cortisoneinnahme wegfällt. Weitere Methoden sind die elektrophoretische Läppchenprobe nach HAXTHAUSEN (11), oder die toxisch-entzündlichen Hautreaktionen, die als Entzündungsmodelle dienen, wie z.B. bei Senföl, Salpetersäure, UV-Licht (12), Tetrahydrofurfuryl-Alkohol (13, 14), ferner die mechanische Reizung durch sogenanntes "Stripping" (15), Nicotinsäureester oder Histaminquaddelung (16), oder das experimentell gesetzte Pyrexal-Erythem (18). MACKENZIE (17) hat bei seinen Untersuchungen von der unterschiedlichen Vasokonstriktion der einzelnen Corticosteroide auf die antiphlogistische Wirkung geschlossen. Die Richtigkeit dieser Annahme soll unter anderem in dieser Arbeit geprüft werden.

II. FRAGESTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine möglichst objektive Methode zur vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit verschiedener lokal applizierter Corticosteroide zu finden. Die Schwierigkeit eines solchen Vorhabens wird anhand der zahlreichen Untersuchungen und Arbeiten hierüber deutlich. Der wesentliche Unterschied dieser früheren Untersuchungen liegt in der Verschiedenheit der Entzündungsmodelle. In unserem Falle ist als Entzündungsmodell der positive Epicutantest verwendet worden, der ein auf allergischer Basis entstandenes Ekzem darstellt und somit weitgehendst der Morphologie und Histopathologie einer Entzündung entspricht (19). Die Problematik des epicutanen Testes und die Vor- bzw. Nachteile der früher angewandten Verfahren sind in der Arbeit von F. HEINECKE (20) eingehend diskutiert.

Wir messen in unserer Arbeit den vasokonstriktorischen Effekt lokal applizierter Corticoidpräparate und indirekt deren Entzündungshemmung. Es fragt sich, inwiefern sich Unterschiede zwischen diesen beiden Wirkungen einzelner Glucocorticoidzubereitungen ergeben, und ob vielleicht - wie McKENZIE vermutet -, eine Beziehung zwischen Vasokonstriktion und Entzündungshemmung besteht. Das hieße dann, daß aus der rein vasokonstriktorischen Wirkung auf die therapeutische Wirkung geschlossen werden kann, was eine große Erleichterung in der vergleichenden Prüfung der Corticoide bedeuten würde. Ferner soll die Frage beantwortet werden, in welchem Maße die verschiedenen Grundlagen Einfluß auf die Wirksamkeit eines Corticoids haben.

III. METHODIK - VERSUCHSVERLAUF

In diesem Abschnitt soll die Art und Weise unseres Vorgehens bei den Untersuchungen dargestellt werden. Um die reine vasokonstriktorische Wirkung der auf die Haut applizierten Corticoide zu bestimmen, haben wir folgende Untersuchungsreihe durchgeführt: Auf der intakten Rückenhaut von 33 gesunden, freiwilligen Versuchspersonen sind die Temperatur, die modifizierte Wärmeleitfähigkeit und die Reflexion gemessen worden, einmal ohne Vorbehandlung, das zweite Mal 24h nach Behandlung mit Corticoidpräparaten.

Wir haben unsere Messungen in einem geschlossenen Raum bei einer konstanten Temperatur von 28° C und einer Luftfeuchtigkeit von 50% unternommen. Die Versuchspersonen akklimatisierten sich durchschnittlich 15 Minuten lang an dieses Milieu, ehe wir die Hauttemperatur, die Wärmeleitfähigkeit und die Reflexion auf den markierten, kreisrunden, im Durchmesser 2 cm großen Feldern maßen. Nach Feststellung dieser Leerwerte (A, siehe Abb. 1) haben wir die einzelnen Medikamente durch Einreiben in die Haut aufgetragen. Um gleiche Mengen der verschiedenen Mittel zu verwenden, benutzten wir Tuberculinspritzen, mit Hilfe derer wir jeweils eine Menge von 0,05 ml möglichst genau abmessen konnten. Die auf diese Weise behandelten Hautstellen haben wir mit einem selbstklebenden Plastikfilm, einer Oprafol-Folie der Fa. Lohmann, abgedeckt. Der Gebrauch einer Plastikfolie über einem lokal applizierten Mittel führt zu einer 100fachen Vergrößerung der Resorption, verglichen mit einer einfachen Anwendung (21).

Nach 24 Stunden haben wir den Okklusivverband entfernt und wiederum nach entsprechender Akklimatisationszeit an das Untersuchungsmilieu die zweite Messung durchgeführt. Diese neuen Werte (B, Abb. 1) stellen die durch die Corticoide veränderte Gefäßsituation der Haut dar. Die Strecke AB = a bedeutet den vasokonstriktorischen Effekt dieser Mittel. Hierzu sei ein Beispiel für die Hauttemperatur angeführt:

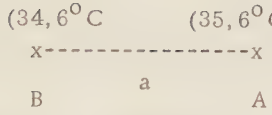


Abbildung 1

A: Werte der unbehandelten Hautstellen

B: Werte der behandelten Hautstellen nach 24h

a: reine Vasokonstriktion

Infolge unbeeinflußbarer Faktoren, wie einer veränderten vegetativen Verfassung (z.B. Stressituation) oder einer geänderten Stoffwechsellage der Versuchspersonen wäre eine Verfälschung der Ergebnisse denkbar. Deshalb haben wir neben den 32 mit verschiedenen Medikamenten behandelten Feldern ein unbehandeltes Kontrollfeld gemessen. Dieses Kontrollfeld ist ebenfalls okklusiv verbunden worden, um gleiche Verhältnisse zu schaffen, aber wegen der Gefahr der Hautreizung durch den Klebestoff mit einer nichtklebenden Folie vorher geschützt worden. Eine Veränderung, d.h. Differenz, der beiden Kontrollwerte innerhalb von 24h dient somit für die Einzelwerte als Korrekturfaktor. Beispiel: Hat sich die Temperatur auf dem Kontrollfeld nach 24h um 1°C erniedrigt, dann haben wir zu den gemessenen Werten (B) der anderen Felder 1° C addiert.

Eine weitere Fehlerquelle beruht auf der Tatsache, daß die verschiedenen Regionen des Körpers hinsichtlich ihrer Hautempfindlichkeit Unterschiede aufweisen (22). Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, haben wir folgendes Kreissystem angewandt. Abbildung 2 soll der leichteren Veranschaulichung dienen. Bei der ersten Versuchsperson haben wir das Medikament 1 (die Medikamente sind durchlaufend von 1 bis 32 beziffert worden) auf Feld 1 aufgetragen, somit

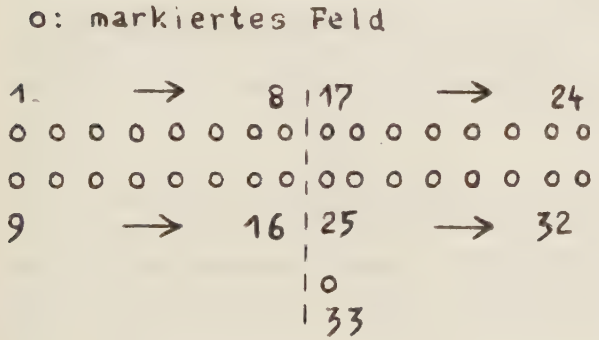


Abbildung 2

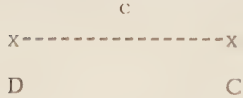
Anordnung der Felder auf dem Rücken der Versuchspersonen

Medikament 32 auf Feld 32, der Kontrollwert auf Feld 33. Bei der zweiten Versuchsperson kam Medikament 2 auf Feld 1, usw., also Medikament 32 auf Feld 31, der Kontrollwert auf Feld 32 und Medikament 1 auf Feld 33. Auf diese Art und Weise ist es gelungen, da wir 33 Versuchspersonen untersuchten, daß jedes Medikament und auch der Kontrollwert im Laufe der Meßserie einmal jedem Hautfeld zugeordnet war.

Während die erste Meßreihe der Bestimmung der reinen vasokonstriktorischen Wirkung der einzelnen Präparate diente, war der Sinn der zweiten Reihe, die entzündungshemmende Wirkung festzustellen. Wir sind von der Annahme ausgegangen, daß bei Behandlung einer Entzündung mit lokalen Corticoiden die Veränderung der Hauttemperatur, der Wärmeleitfähigkeit und der Reflexion sowohl auf dem vasokonstriktorischen als auch auf dem entzündungshemmenden Effekt der externen Corticosteroide beruht. Das heißt, daß, wenn man die reine Vasokonstriktion von ihnen kennt- wir haben sie in der ersten Meßreihe gemessen -, man die reine entzündungshemmende Wirkung dann erhält, wenn man diese Vasokonstriktion von jener kombinierten Wirkung subtrahiert.

Als experimentelles Entzündungsmodell hat uns der durch das jeweils spezifische Allergen hervorgerufene positive Epicutantest bei 20 hautallergischen Versuchspersonen gedient. Die Mehrzahl der Versuchspersonen war auf Terpentin und auf Kalium-Dichromat empfindlich. Dieselben 32 Corticoidpräparate haben wir wiederum an gekennzeichneten Hautstellen des Rückens der Versuchspersonen in einer Menge von 0,05 ml aufgetragen. Zwei Stunden später versahen wir diese vorbehandelten Hautstellen mittels des in der Klinik üblichen Testpflasters mit dem Allergen. Zusätzlich ist das Allergen auf eine nicht vorbehandelte Hautstelle aufgetragen worden, um den Reineffekt des Epicutantestes (C, siehe Abb. 3) und damit die Größe der reinen kombinierten Wirkung zu erhalten. Analog zu der ersten Untersuchungsreihe haben wir nach 24 h und 48 h die Temperatur, Wärmeleitfähigkeit und Reflexion gemessen. So erhielten wir für die einzelnen Medikamente die Werte D, für den unveränderten positiven Epicutantest, das

Abbildung 3



C: reines Ekzem

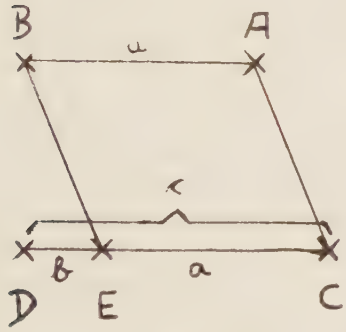
D: behandelte Einzelwerte

c: kombinierte Wirkung

reine Ekzem, den Wert C. Diese Strecke CD = c entspricht der kombinierten Wirkung, d.h. der vasokonstriktorischen plus der entzündungshemmenden.

Entsprechend der ersten Meßreihe haben wir das System des Wechsels der Medikamente auf den Hautfeldern angewandt, um eine Verfälschung der Ergebnisse infolge verschieden stark empfindlicher Rückenpartien (22) zu verhindern.

Faßt man nun die Ergebnisse der beiden Meßreihen zusammen, so erhalten wir die gewünschte reine antiphlogistische Wirkung der Corticoide. Die Werte der



a: gemessene Vasokonstr.

c: gemessene Gesamtwirkung auf die Kontaktdermatitis

b: errechnete Entzündungshemmung

Abbildung 4

normale Haut:

A: normaler Wert

B: behandelt nach 24h

experimentelle Kontaktdermatitis

C: normaler Wert nach 24h sensibilisierenden Stoffes im Patch-Test

D: Wert nach Vorbehandlung der Haut mit Corticoid

E: fiktiver Wert, der Grenze zwischen Vasokonstriktion (a) und zusätzlicher Entzündungshemmung (b) entsprechend

zweiten Serie, die kombinierte Wirkung, minus den Werten der ersten Serie, der vasokonstriktorischen Wirkung, ergeben die entzündungshemmende Wirkung. Voraussetzung ist allerdings die Annahme, daß es sich in beiden Fällen um denselben vasokonstriktorischen Effekt handelt. Der Veranschaulichung dient die Abbildung 4.

Geprüft wurden insgesamt 32 handelsübliche Präparate mit unterschiedlichen Corticosteroiden und Grundlagen (Abb. 5). Bei der Zusammenstellung wurde darauf geachtet, daß einerseits gleiche Corticosteroide in verschiedenen Grundlagen und andererseits gleiche Corticosteroide in verscheidenen Grundlagen gleichen Typs (z.B. Salben) vergleichend geprüft werden. Die Abbildung 5

	Hydrocortison	Prednisolon	Triamcinolon	Dexamethason	Methyl-Fluor-Prednisolon	Fluocinolon	Fluoandrenolon	Betamethason	Fluocortolon	Flumethason	Versuchspräparate
Creme	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	-
Salbe	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2
Lotio, Schaum	1	-	1	-	1	1	1	-	-	-	-
Lösung	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Spray	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbildung 5: die bei uns verwandten Kombinationen aus Grundlagenformen und Corticoidgruppe

zeigt, daß vor allem bei dieser Zusammenstellung eine vergleichende Prüfung der verschiedenen Grundlagen besonders beim Triamcinolon, Methyl-Fluor-Prednisolon, aber auch beim Hydrocortison, Prednisolon, Fluocinolon und Fluoandrenolon möglich ist. Im folgenden seien die für diese Arbeit wichtigen Präparate im einzelnen aufgeführt:

Triamcinolon

Volon-A-Creme	0,1%
Volon-A-Salbe	0,1%
Delphicort-Salbe	0,1%
Volon-A-Lotio	0,1%
Volon-A-Spray	

Methyl-Fluor-Prednisolon

Delmeson-Creme	0,05%
Delmeson-Salbe	0,05%
Delmeson-Schaum	0,05%
Delmeson-Lösung	0,05%

Prednisolon		Hydrocortison	
Decortin-H-Creme	0,5%	Tropoderm-Creme	0,5%
Decortin-H-Salbe	0,5%	Cohortan-Salbe	1,0%
Combisonum-Salbe	0,5%	Ficortril-Lotio	0,5%
Combisonum-Spray	0,25%		

Fluocinolon		Fluoandrenolon	
Jellin-Creme	0,025%	Sermaka-Creme	0,025%
Jellin-Salbe	0,025%	Sermaka-Salbe	0,025%
Jellin-Lotio	0,025%	Sermaka-Lotio	0,05 %

Hier sei noch in kurzer Form auf die drei verschiedenen Meßverfahren zur Erfassung der Hautdurchblutung eingegangen. Wie oben schon angeführt, haben wir die Hauttemperatur (23) mittels Medeor-Temperaturmeßgerät, die modifizierte Warmeleitfahigkeit (24) und die Hautfarbe (25) gemessen. Der Füllungszustand der oberflachlichen Hautgefaße wird am besten durch die Farbmessung, derjenige der tieferliegenden, afferenten Gefäßschenkel mit der modifizierten Wärmeleitfahigkeitsmessung, und der aller Hautgefäße zusammen durch die Temperaturmessung erfaßt.

Die Hautfarbe haben wir mit dem "Multiflex-Galvanometer (Hautprüfung)" bestimmt. Dieses Gerät beruht auf der Remissionsmessung einer durch ein Grünfilter auf die Haut wirkenden Lichtquelle und der Registrierung der remittierten Strahlung mittels Photoelement. Bei der Messung wird auf einen Weiß-Standard geeicht, dessen Remissionswert auf der Skala des Gerätes auf einen Fixpunkt eingeeicht wird. Durch einfache Umrechnung sind die gemessenen Hautfarbwerte in Prozent der Remission bei Weißstandard zu erhalten.

Ein Mehrzwecktestgerät hat uns zur Prüfung der Wärmeleitfähigkeit gedient. Es wird dabei die Zeit gemessen, die nötig ist, um einen Temperaturfühler um $4^{o}C$, nämlich von $25^{o}C$ auf $29^{o}C$ zu erwärmen.

IV. AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die Auswertung der Ergebnisse unserer Untersuchungen soll hier vor allem unter Berücksichtigung des Einflusses der Grundlagen auf die vasokonstriktorische und die entzündungshemmende Wirkung eines Corticoids erfolgen. Um diesen spezifischen Effekt einer Salbe, einer Creme, eines Sprays, einer Lotio, eines Schaums oder einer Lösung festzustellen, werden die Präparate einer Corticoidgruppe, z.B. des Triamcinolons, vergleichend geprüft. Die folgende Abbildung 6 veranschaulicht die Verhältnisse für das Triamcinolon. Der gemessene Wert a bedeutet den vasokonstriktorischen Effekt, der aus c-a errechnete Wert b den antiinflammatorischen Effekt. c ist die kombinierte Wirkung.

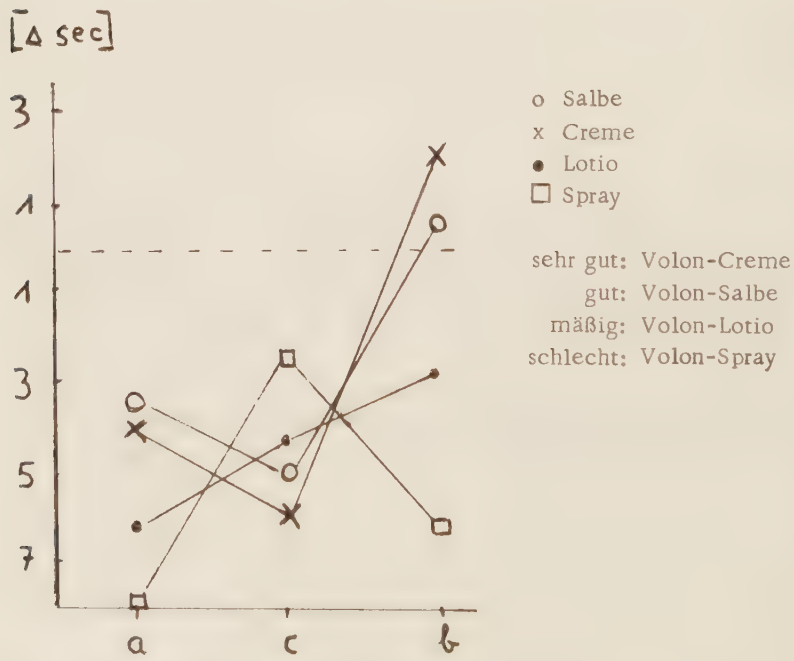


Abbildung 6: Wärmeleitfähigkeit für das Triamcinolon

Diese Abbildung ist so angelegt, daß niedrige a-Werte einer hohen vasokonstriktorischen Wirkung, niedrige c-Werte einem guten kombinierten vasokonstriktorisch-antiphlogistischen Effekt entsprechen, und hohe, möglichst positive Werte für b zeigen den reinen entzündungshemmenden Anteil an. Günstig im Sinne der Entzündungshemmung liegen hier die Creme und die Salbe, mittelmäßig die Lotio und auffallend schlecht trotz seiner hohen vasokonstriktorischen Wirkung mit umgekehrt verlaufender Kurve der Spray.

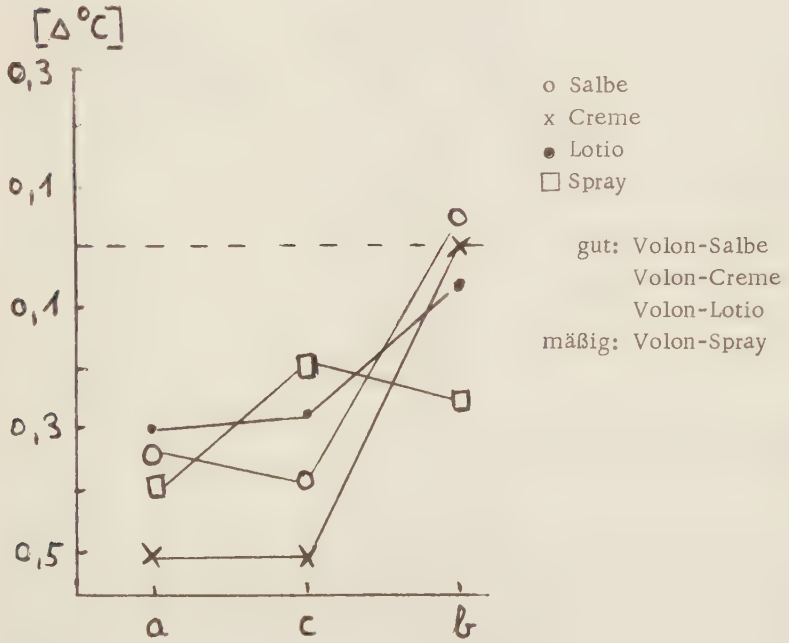


Abbildung 7: Temperatur für das Triamcinolon

Ähnliche Kurven erhält man bei der Bestimmung der Temperatur (Abb. 7) und der Reflexion (Abb. 8). Die Salbe hat in beiden Fällen einen unbedeutend kleinen Vorsprung vor der Creme, sonst entspricht der Kurvenverlauf nahezu dem bei der Wärmeleitfähigkeit. Es fällt allerdings auf, daß der Volon-Spray hier nicht in gleichem Maße abfällt. Diese unterschiedliche Wirkung eines Corticoids in Abhängigkeit von der Grundlage ist einerseits auf die durch die Grundlage veränderliche Resorption (26) in die Haut und andererseits auf die Tatsache,

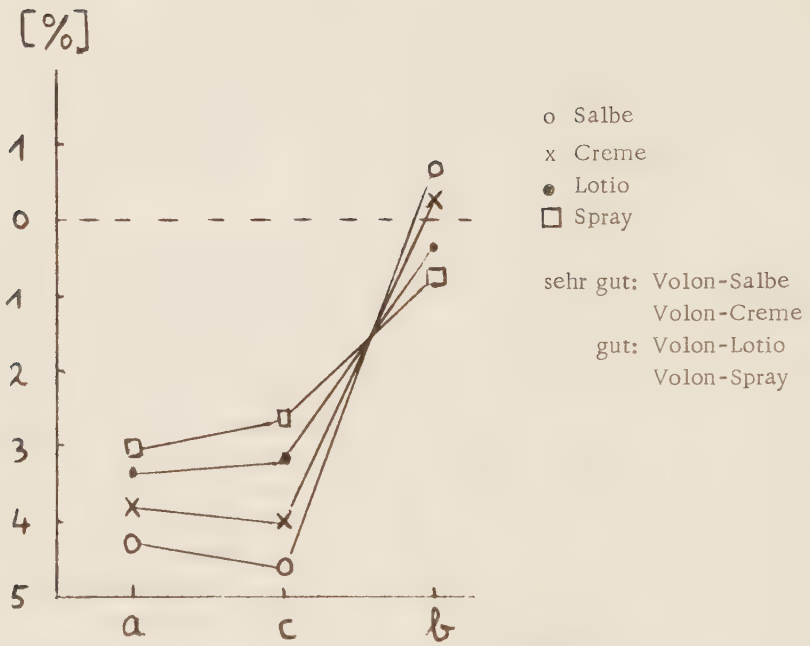


Abbildung 8: Hautfarbe für Triamcinolon

daß die Grundlage schon allein Wirkstoff ist (27), zurückzuführen. Ferner bestehen hin und wieder Unverträglichkeitserscheinungen gegen bestimmte Grundlagentypen, die eine unterschiedliche Wirkung vortauschen könnten (4). Es muß hier noch betont werden, daß im Falle des Sprays, der einen relativ geringen abdeckenden Effekt hat, eine Verfälschung des Ergebnisses infolge des aufgeklebten Okklusivverbandes möglich scheint.

Zur Erzielung einer besseren Übersichtlichkeit und wegen der schwierigen direkten Vergleichsmöglichkeit der drei verschiedenen Meßverfahren untereinander wurde für jedes einzelne Präparat seine Platzziffer innerhalb einer Ergebnisreihe festgestellt und dann die Summe der Plätze für die drei Tests (s_p) ermittelt. Die folgenden Ergebnisse stellen somit eine Kombination aus der Temperatur-, Wärmeleitfähigkeits- und Reflexionsmessung dar. Dieses Vorgehen wird der Ansicht gerecht, daß die drei Meßarten für die Hautdurchblutung einzelne Faktoren betreffs der Gefäßsituation einer entzündeten Haut erfassen. Die auf diese Art und Weise erhaltenen Tabellen zeigen alle 32 von uns geprüften Medikamente

Tabelle 1: Reihenfolge für die vasokonstriktorische Wirkung

	Medikament	s_p
1	Fortecortin-Creme	·25
2	Volon-Spray	31
3	Jellin-Creme	31
4	Sermaka-Creme	33
5	Decortin-Creme	34
6	Versuchspräp. 18935	35
7	Delmeson-Creme	36
8	Millicorten-Vioform	40
9	Jellin-Lotio	40
10	Volon-Creme	42
11	Sermaka-Lotio	42
12	Eucortyl-Salbe	43
13	Delphicort-Salbe	44
14	Celestan-Creme	45
15	Jellin-Salbe	46
16	Locacorten-Creme	47
17	Volon-Lotio	48
18	Volon-Salbe	49
19	Locacorten-Salbe	49
20	Sermaka-Salbe	50
21	Cohortan-Salbe	51
22	Ultralan	53
23	Ficortril-Lotio	54
24	Versuchspräp. 1106	57
25	Combisonum-Salbe	64
26	Decortin-Salbe	65
27	Celestan-Salbe	65
28	Delmeson-Salbe	67
29	Delmeson-Schaum	68
30	Tropoderm-Creme	70
31	Combisonum-Spray	73
32	Delmeson-Lösung	87

Tabelle 2: Reihenfolge für die antiphlogistische Wirkung

	Medikament	s_p
1	Celestan-Salbe	15
2	Volon-Salbe	16
3	Ultralan	26
4	Versuchspräp. 1106	28
5	Combisonum-Salbe	28
6	Celestan-Creme	29
7	Delmeson-Lösung	29
8	Decortin-Salbe	30
9	Volon-Creme	33
10	Locacorten-Creme	34
11	Delphicort-Salbe	43
12	Ficortril-Lotio	45
13	Volon-Lotio	45
14	Delmeson-Salbe	45
15	Jellin-Creme	46
16	Millicorten-Vioform	46
17	Combisonum-Spray	48
18	Jellin-Lotio	49
19	Delmeson-Schaum	50
20	Sermaka-Lotio	52
21	Locacorten-Salbe	53
22	Versuchspräp. 18935	54
23	Jellin-Salbe	64
24	Delmeson-Creme	66
25	Sermaka-Salbe	67
26	Sermaka-Creme	67
27	Cohortan-Salbe	74
28	Volon-Spray	77
29	Decortin-Creme	79
30	Eucortyl-Salbe	81
31	Tropoderm-Creme	82
32	Fortecortin-Creme	82

nach ihrer Rangfolge bezüglich der Vasokonstriktion (Tabelle 1) und der Entzündungshemmung (Tabelle 2) geordnet.

Faßt man aus diesen beiden Tabellen 1 und 2 zwei Wirkstoffgruppen heraus, so wird die unterschiedliche Wirkung in Abhängigkeit von der Grundlage deutlich (Tabellen 3 und 4). Tabelle 3 verdeutlicht den vasokonstriktorischen Effekt, Tabelle 4 den entzündungshemmenden.

Tabelle 3

Triamcinolon	s_p(a)=Vasokonstr.	Methyl-Fluor-Prednisolon	s_p(a)
Spray	31	Creme	36
Creme	42	Salbe	67
Lotio	48	Schaum	68
Salbe	49	Lösung	87

Tabelle 4

Triamcinolon	s_p(b)=Entzündungsh.	Methyl-Fluor-Prednisolon	s_p(b)
Salbe	16	Lösung	29
Creme	33	Salbe	45
Lotio	45	Schaum	50
Spray	77	Creme	66

Beim Vergleich der Ergebnisse beider Wirkstoffgruppen miteinader fällt auf, daß bei beiden die Creme besser vasokonstriktorisch wirkt als die Salbe, während die Salben besser antiphlogistisch wirken als die Cremes. Setzt man Vasokonstriktion in Beziehung zur Entzündungshemmung, so sieht man, daß keine Ähnlichkeit in der Reihenfolge der Grundlagen untereinander besteht. Beim Triamcinolon findet sich in Tabelle 3 der Spray an der Spitze, die Salbe an dem Schluß; genau umgekehrt verhalten sie sich in Tabelle 4. Ganz genau gleich liegen die Verhältnisse beim Methyl-Fluor-Prednisolon. Es besteht keine Parallelität zwischen der vasokonstriktorischen und der entzündungshemmenden Wirkung, die Vasokonstriktion ist somit in diesem Falle kein Maß für die Entzün-

dungshemmung. Entsprechend Abbildung 6 fällt die gute vasokonstriktorische Wirkung des Sprays gegenüber einer schlechten antiphlogistischen Wirkung auf.

Die Zusammenfassung aus Tabelle 1 und 2 aller Medikamente gleicher Grundlage ergibt Tabelle 5, wobei der Übersichtlichkeit halber Spray, Lotio, Lösung und Schaum zu einer Gruppe zusammengefaßt sind. Es sei darauf hingewiesen, daß diese Mittelwerte nur bedingt als repräsentativ gelten dürfen.

Aus Abbildung 9 wird deutlich, daß die Cremegrundlage allgemein bei hoher Vasokonstriktion keinen fördernden Einfluß auf die Entzündungshemmung besitzt.

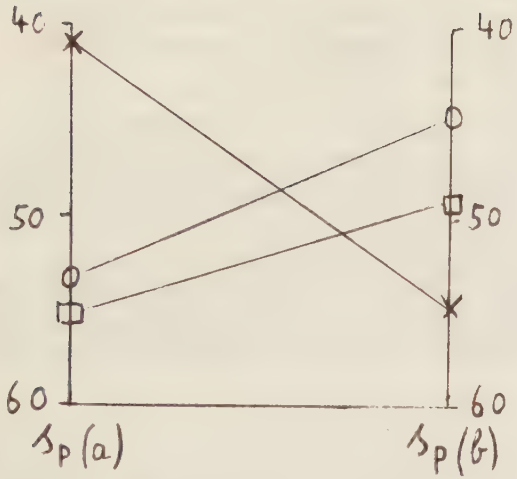
Tabelle 5

Grundlagen	Vasokonstriktion ($s_p a$)	Grundlage	Entzündungshemmung ($s_p b$)
Creme	41	Salbe	45
Salbe	53	Spray, Lotio, Schaum, Lösung	49
Spray, Lotio, Schaum, Lösung	55	Creme	55

Die Sprays usw., und vor allem die Salben zeigen gegenüber einem geringen Effekt auf die Vasokonstriktion einen umso günstigeren Einfluß auf die antiinflammatorische Wirkung. Der Veranschaulichung dient Abbildung 9.

Bildet man die Differenz aus Vasokonstriktion ($s_p a$) und kombinierter Wirkung ($s_p c$), so kann man zwei Gruppen finden. Die eine, Gruppe A, hat eine gegenüber der Vasokonstriktion besonders gute kombinierte Wirkung und die andere, Gruppe B, neben einer zwar relativ guten vasokonstriktorischen, eine vergleichsweise geringe kombinierte Wirkung (Tabelle 6).

Es zeigt sich, daß keines der Präparate gleichzeitig in beiden Gruppen vorkommt. In der ersten sind Betamethason, Fluocortolon und Triamcinolon, in der zweiten vor allem Dexamethason. Weiter ist die Verteilung der Grundlagen auffallend. In Gruppe A führen eindeutig die Salben, während in Gruppe B sich Salben und Cremes etwa entsprechen. Dies läßt sich auf die spezifische Wirkung einer Grundlage, die somit schon alleine zum Wirkstoff wird, zurückführen (28). Rothman schreibt, daß in der lokalen Dermatotherapie zwei Wirkungsweisen ausgenützt werden, nämlich die physikalische und die chemische. Jene physikalische



x Creme
o Salbe
□ Spray, Lotio, Schaum, Lösung

$s_p(a)$: Entzündungshemmung
$s_p(b)$: Vasokonstriktion

Abbildung 9

Tabelle 6: Differenz aus $s_p(a)$ und $s_p(c)$
A: $s_p(c)$ besser als $s_p(a)$
B: $s_p(a)$ besser als $s_p(c)$

	Präparat	Wirkstoff	$s_p(a) - s_p(c)$
A	Celestan-Salbe	Betamethason	+49
	Ultralan-Salbe	Fluocortolon	+42
	Decoderm	Fluo-Prednilyden	+38
	Volon-A-Salbe	Triamcinolon	+35
	Volon-A-Creme	Triamcinolon	+31
B	Volon-A-Spray	Triamcinolon	-47
	Eucortyl-Salbe	Dexamethason	-45
	Fortecortin-Creme	Dexamethason	-44
	Decortin-Creme	Prednisolon	-39
	Cohortan-Salbe	Hydrocortison	-27

Eigenschaften eines Medikamentes sind durch indifferente, als Grundlage dienende Mittel, wie Wasser, Lotio, emulgierende Creme oder Fett, bedingt. Die besonderen Verhältnisse des Volon-Sprays, dessen hohe vasokonstriktorische Wirkung bei dieser Aufschlüsselungsweise ebenfalls deutlich wird, ist wohl auf veränderte Resorptionsverhältnisse zurückzuführen (26).

Ferner sind wohl auch die Grundlagen für die unterschiedlichen Ergebnisse in Abhängigkeit von dem verwendeten Allergen verantwortlich. Der Grund hierfür ist wohl darin zu suchen, daß die verschiedenen Grundlagen die Aufnahmefähigkeit eines Allergens beeinflussen und daß die einzelnen Allergene infolge ihrer unterschiedlichen chemischen Struktur verschieden stark resorbiert werden. Tabelle 7 zeigt die Rangfolge der acht besten Präparate an, wenn Versuchspersonen mit gleicher Hautsensibilität zu einer Gruppe zusammengefaßt werden. Die eine Gruppe ist auf Kalium-Dichromat, die andere auf Terpentin empfindlich.

Tabelle 7

Präparat	ohne Berücksichtigung des Allergens (20 Vp)	K-Dichromat (5 Vp)	Terpentin (6 Vp)
Celestan-Salbe	1	15	7
Volon-Salbe	2	4	8
Ultralan	3	13	3
Decoderm	4	22	6
Combisonum-Salbe	5	25	15
Celestan-Creme	6	17	9
Delmeson-Lösung	7	7	12
Decortin-Salbe	8	29	19

Es ist zu sehen, daß bei einzelnen Präparaten erhebliche Unterschiede auftreten, so besonders bei der Combisonum-Salbe und der Decortin-Salbe.

V. ZUSAMMENFASSUNG - DISKUSSION

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Grundlage eine entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit eines Präparates besitzt. Diesen Einfluß gewinnt sie durch ihre spezifischen Resorptionseigenschaften und ihre eigene Wirksamkeit. In der Regel sind die Salben und die Cremes besser wirksam als der Spray, die Lotio, der Schaum oder die Losung. Salben besitzen vor allem antiphlogistischen Effekt, während Cremes bei geringerer Entzündungshemmung günstig auf die Vasokonstriktion wirken.

McKenzies (17) Vermutung einer Parallelität zwischen dem vasokonstriktorischen und antiphlogistischen Effekt lokal applizierter Corticoide hat sich in unseren Untersuchungen nicht bestätigt. Im Gegenteil, es finden sich große Unterschiede bei den einzelnen Medikamenten. Dieses Mißverhältnis zwischen den beiden Wirkungsweisen erlaubt es also nicht, die ohne Schwierigkeiten durchzuführende Messung der Vasokonstriktion als objektive Methode zur vergleichenden Prüfung einzelner Corticoidpräparate zu verwenden. Das bedeutet, daß die Größe der anderen antiphlogistischen Effekte eines Corticoids, nämlich die Hemmung der Exsudation, der Zellinfiltration und der Granulationsgewebsbildung, von der reinen vasokonstriktorischen Wirkung, die sicherlich einen Teil der therapeutischen Wirkung darstellt, unabhängig ist.

Von einer Methode zur Erfassung der Vasokonstriktion und Entzündungshemmung einzelner Corticoide ist zu fordern, daß sie einfach durchzuführen ist. Die große Schwierigkeit unserer Untersuchungen lag in dem Mangel an einer genügend großen Anzahl hautsensibler, im Idealfalle alle auf daselbe Allergen empfindlicher (siehe Tabelle 7) Versuchspersonen.

Wir haben zur Bestimmung der antiphlogistischen Wirkung den indirekten Weg über die Messung der Hautdurchblutung unter Berücksichtigung der zusätzlichen vasokonstriktorischen Wirkung gewählt, in dem Wissen um die große Vereinfachung des Problems bei einem solchen Vorgehen. Die Forderung an eine ideale Testmethode wäre die Erfassung und Messung aller o.a. Faktoren einer Hautentzündung, was eine histologische Untersuchung der betreffenden Bezirke zur Voraussetzung hätte. Dies würde bei menschlichen Versuchspersonen auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen und wohl auch den Rahmen einer solchen Arbeit sprengen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Schneider, W.: Corticoidtherapie in der Dermatologie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 50, 2219 - 2222 (1959)

2. Korting, G.W.: Corticosteroidbehandlung bei Hautkrankheiten (innerlich - äußerlich) und Kontraindikationen, Therapiewoche, 5, 173 - 180 (1963)

3. Tronnier, H.: Zur externen Anwendung von Corticosteroiden und Prüfung ihrer Wirksamkeit, Beitrag anläßlich der Tagung der SWD Dermatologischen Gesellschaft in Darmstadt, April 67

4. Wagner, W.: Über die Rolle der Salbengrundlage bei der lokalen Cortisontherapie, Münchener Medizinische Wochenschrift, 5, 199 - 200 (1959)

5. Schirren, C. und Jentsch, G.: Die Behandlung von Hautkrankheiten mit fettfreier Hydrocortisonsalbe, Ärztliche Wochenschrift, 44/45, 864 - 866 (1959)

6. Siemens, H.W.: Über ein noch nicht beschriebenes Phänomen bei der einseitigen Behandlung von Hautkrankheiten, Hautarzt 2, 439 (1951)

7. Siemens, H.W.: Allgemeine Diagnostik und Therapie der Hautkrankheiten, Springer-Verlag, Berlin (1952)

8. Siemens, H.W.: Die Leistungsfähigkeit der Einseitenbehandlung in der experimentellen dermatologischen Therapie, Arch. Derm. Syph., Berlin, 183 - 223 (1942)

9. Siemens, H.W.: Die Technik der Rechts-Links-Behandlung für den Praktiker, Hautarzt 38, 307 (1952)

10. Heite, H.J. und Linder, A.: Über die Planung und Auswertung einer Rechts-Links-Behandlung bei dermato-therapeutischen Untersuchungen, Dermatologica 125, 65 - 80 (1962)

11. Haxthausen, H.: Some Experiments with electrophoretic Patch Tests, The Journal of Investigative Dermatology, Vol. 24, 211 - 216 (1955)

12. Scott, A. und Kalz, F.: Über die Wirkung der örtlichen Anwendung von Corticotropin, Hydrocortison und Fluocortison auf die Entzündung der Haut, The Journal of Investigative Dermatology 26, 361 - 376 (1956)

13. Schlagel, C.A. und Northam, J.: Proc. Soc. Exp., Biol. Med. 101, 629 - 632 (1959)

14. Brunner, M.J. and Finkelstein, P.: Eine Labormethode zur Beurteilung örtlich entzündungshemmender Mittel, Arch. Derm. 81, 453 - 457 (1960)

15. Wells, G.C.: The effect of hydrocortisone on standardised skin-surface trauma, British Journal of Dermatology 69, 11 - 18 (1957)

16. Tronnier, H.: Berufsdermatosen 8, 25 - 46 (1960)

17. McKenzie, A.W. and Stoughton, R.B.: Method for comparing percutaneous absorption of steroids, Arch. of Derm. 86, 608 (1962)

18. Heite, H.J., Kalkoff, K.W. und Kohler, H.: Über die entzündungshemmende Wirkung verschiedener Steroid-Salben an der menschlichen Haut, gemessen am Pyrexalerythem, Arzneimittelforschung 14, 222 (1964)

19. Bandmann, H.-J.: Beitrag zur Histopathologie allergischer epicutaner Testreaktionen, Hautarzt, 6, 258 - 262 (1960)

20. Heinecke, F.: Prüfung verschiedener Corticosteroide im Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut, Inaug. Dissertation, Tübingen 1969

21. McKenzie, A.W.: Percutaneous Absorption of Steroids, Arch. Derm. 86, 611 - 614 (1962)

22. Duchaine, J.: Kritische Bemerkungen zu Allergie-Hauttestungen, Allergie und Asthma, Band 1, 5, 243 - 249 (1955)

23. Kleine-Natrop, H.E.: Hauttemperatur und Hautthermometrie, in: Gottron, H.A. und Schönfeld, W., Dermatologie und Venerologie, Bd. I/1, 493, Thieme-Verlag Stuttgart (1961)

24. Tronnier, H. und Hoppe-Seyler, G.: Zur kombinierten Anwendung physikalisch-chemischer und physikalischer Meßverfahren an der Haut, Aesthetische Medizin, 9, 254 - 268 (1965)

25. Tronnier, H.: Bestimmung der Hautfarbe unter besonderer Berücksichtigung der Erythem- und Pigmentmessung, Strahlentherapie 121, 3, 392 - 404 (1963)

26. Haas, H.: Die Eignung von Salben und Salbengrundlagen als Medikamentträger, Fette und Seifen, 59, 751 - 753 (1957)

27. Tronnier, H.: Zur Wirkung von Salbengrundlagen an der menschlichen Haut, Aesthet. Medizin, 11, 350 - 359 (1962)

28. Rothman, S.: Die klinische Bedeutung der percutanen Resorption

Lebenslauf

Am 21. Juli 1943 wurde ich, Hans Georg Kohler, in Sulz a.N. als Sohn des Dr. med. Georg Kohler und seiner Ehefrau Dr. med. Anneliese Kohler, geb. Gaupp, geboren. Ab Herbst 1949 besuchte ich die Sulzer Volksschule und wechselte nach 4 Jahren dann auf das Progymnasium Sulz über. 1959, nach 6jährigem Besuch des Sulzer Progymnasiums, trat ich in das Gymnasium in Horb a.N. ein, wo ich am 2. März 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 begann ich, an der Universität in Tübingen Medizin zu studieren. Nach dem 3. Semester legte ich das Vorphysikum, nach dem 6. Semester das Physikum ab. Zu Beginn des klinischen Studiums studierte ich je ein Semester in Hamburg und Innsbruck. Seit meinem 3. klinischen Semester (Sommersemester 1966), war ich wieder in Tübingen und habe im Februar 1969 das medizinische Staatsexamen abgelegt.